THESIS

WURZBURG

1911

Untersuchungen über die Wirkung des Veratrins auf den quergestreiften Muskel.

INAUGURAL-DISSERTATION

verfaßt und der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Gottfried Lamm

aus

Westheim.

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

MÜNCHEN.
Druck von R. Oldenbourg.
1911.

3783
W95L
UNCLASSED
Dissertation

Untersuchungen über die Wirkung des Veratrins auf den quergestreiften Muskel.

INAUGURAL-DISSERTATION

verfaßt und der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Gottfried Lamm
aus
Westheim.

MÜNCHEN.
Druck von R. Oldenbourg.
1911.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent: Herr **Prof. Dr. v. Frey.**

Untersuchungen über die Wirkung des Veratrins auf den quergestreiften Muskel.

Von

G. Lamm.

Inhaltsverzeichnis.

Einleitung: Beschreibung der Versuchsanordnung und der verwendeten Veratrinpräparate S. 3. 1. Verlauf einer Vergiftung mit einer einzigen ungefähr schwellenmäfsigen Dosis bei Zimmertemperatur S. 6. 2. Der Einfluſs der Reizstärke auf die Vergiftungserscheinungen S. 11. 3. Die Abhängigkeit der Giftschwelle von der Temperatur S. 14. 4. Wirkung einer Folge von Reizen S. 17. 5. Einfluſs der den Muskel umgebenden Lösung auf die Erscheinungen der Veratrinvergiftung S. 21. A. Versuche in doppelt und halb konzentrierter Ringerlösung S. 21. B. Versuche in Kochsalzlösungen von 0,65% S. 22. C. Kochsalzlösungen mit 0,02% bzw. 0,04% KCl S. 23. D. Kochsalzlösungen mit wechselnden Zusätzen von Chlorcalcium S. 24. 6. Kombinierte Wirkung von Veratrin und Kurare S. 28. Zusammenfassung und Erörterung der Ergebnisse S. 29. Literaturverzeichnis S. 31.

In den bisherigen Untersuchungen über die Wirkungsweise des Veratrins hat das Verfahren fast ausnahmslos darin bestanden, daſs das Gift dem unversehrten Tiere einverleibt wurde. Nach Eintritt der Vergiftung wurde das Verhalten der Muskeln geprüft, wobei sie entweder aus dem Tiere entfernt oder nur soweit freigelegt waren, daſs die Zirkulation erhalten blieb. Wenn letzteres Vorgehen zweifellos den Vorteil gewährt, daſs die Muskeln nach jeder Reizung sehr rasch in den ursprünglichen Zustand zurückkehren, so teilt es doch mit den ersteren den Nachteil, daſs die wirkenden Giftmengen sich nicht feststellen lassen. Der Versuch am isolierten Muskel gestattet viel besser als der im ganzen Tier eine Reihe von Einflüssen auf die Giftwirkung zu beherrschen und quantitativ abzustufen.

Auf Veranlassung des Herrn Professors v. Frey habe ich es unternommen, die Untersuchung der Giftwirkung am isolierten Muskel möglichst einwandfrei zu gestalten, in der Absicht, die noch immer sehr rätselhaften Erscheinungen der Veratrinwirkung weiter aufzuklären.

Da auf die Literatur der Veratrinwirkung im Laufe der Darstellung wiederholt Bezug genommen werden wird, so unterlasse ich hier eine Zusammenstellung derselben und gehe sofort zur Beschreibung meines Versuchsverfahrens über.

Der Musculus sartorius eines Frosches wird dem unvergifteten Tiere entnommen und in einer ungefähr isotonischen mit Sauerstoff gesättigten Ringerlösung (R. L.) gewöhnlich für einige Stunden in den Eisschrank gestellt, in deren Verlauf er sich mit der Lösung in osmotisches Gleichgewicht setzt. Der Muskel wird hierauf in ein Gläschen übergeführt, welches 25 ccm der gleichen Lösung enthält und innerhalb desselben so befestigt, dafs er seine Längenänderungen aufschreiben kann. In diesem Gläschen erfolgt sodann die Vergiftung. Von einer Kurarisierung der Muskeln wurde abgesehen. Alle im Laufe der Versuche gebrauchten Lösungen wurden mit aus Glas redestilliertem Wasser hergestellt, da der Kupfergehalt des gewöhnlichen destillierten Wassers eine längere Ausdehnung der Versuche verhindert.

Die Versuchsanordnung ist aus Fig. 1 zu ersehen. *G* ist das Gläschen mit der Versuchslösung. Der Sartorius *S* ist mit seinem distalen Ende an einer Platinöse festgebunden, welche in das hakenförmig gebogene untere Ende des Röhrchens *R* eingeschmolzen ist. Der Platindraht steht mit der Quecksilberfüllung des Röhrchens in leitender Verbindung. Von dem oberen Muskelansatz geht ein Faden empor zu dem Schreibhebel (*H*), der aus einem Strohhalm und Papierstreifen verfertigt ist und bei einer Belastung mit 100 g an der Achse dem Muskel eine Spannung von 5 g verleiht. Die Zuleitung des reizenden Induktionsschlages geschieht mit Hilfe zweier Drähte, welche mit dem Quecksilber des Röhrchens *R* bezw. mit dem Beckenende des Muskels in Verbindung stehen. Letzterer Draht besteht aus Platin und hat nur $^1/_{20}$ mm Dicke. Mit Hilfe der Schrauben-

mutter *M* wird der Hebel auf die Horizontale eingestellt. Die Längenänderungen des Muskels werden $^{17}/_{10}$fach, d. h. ungefähr

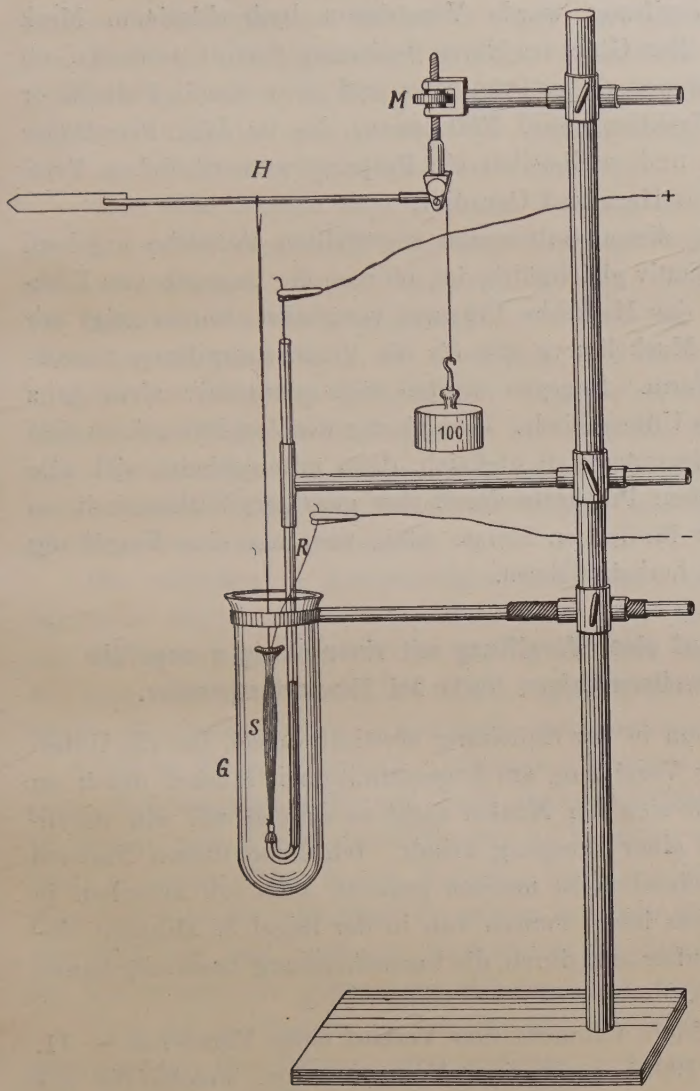

Fig. 1.

$1^1/_2$fach vergrößert aufgeschrieben. Die Trommel drehte sich in der Regel mit einer Geschwindigkeit von 55 mm in der Sekunde. In einzelnen Fällen, z. B. bei Untersuchung der später

zu erwähnenden Wirkung von Reizreihen, habe ich die Geschwindigkeit auf 3 mm in der Sekunde herabgesetzt.

Zur Vergiftung wurde Veratrinum hydrochloricum Merk verwendet. Der Güte des Herrn Professors Faust verdanke ich einige Fraktionen dieses Präparates und zwar eine in Petroläther unlösliche Fraktion, zwei Fraktionen, die in Äther-Petroläther löslich sind und schliefslich ein Präparat wasserlöslichen Veratrins frei von Harz und Cevadin.

Die mit diesen Substanzen angestellten Versuche ergaben, dafs es qualitativ gleichgültig ist, ob man die angegebenen Fraktionen oder das Merksche Präparat verwendet, immer zeigt der Ablauf der Muskelkurve die für die Veratrinvergiftung charakteristische Form. Dagegen zeigten sich quantitativ nicht ganz unerhebliche Unterschiede. Einmal war die Vergiftungsintensität der Präparate unter sich ungleich, dann unterschieden sich alle vom Merkschen Präparate durch ihre geringere Wirksamkeit, so dafs bis zur fünffachen Menge nötig war, um eine Vergiftung des Muskels herbeizuführen.

I. Verlauf einer Vergiftung mit einer einzigen ungefähr schwellenmäfsigen Dosis bei Zimmertemperatur.

Wie schon in der Einleitung erwähnt wurde, hat die Untersuchung der Vergiftung am ausgeschnittenen Muskel damit zu rechnen, dafs sich der Muskel nicht so schnell wie ein durchbluteter von einer Erregung erholt. Ich habe diesen Nachteil dadurch unschädlich zu machen gesucht, dafs ich zwischen je zwei Reizungen lange Pausen von in der Regel 30 Minuten einschob und aufserdem durch die Versuchslösung beständig Sauerstoff leitete [1]).

Ich schildere nunmehr den Verlauf eines Versuches — 11. bis 12. Nov. 1909 — mit einer Veratrinmenge, welche die zur Vergiftung eben nötige Dosis nur wenig überschreitet.

---

1) Übrigens können ohne Bedenken die Reizintervalle auch kürzer (5—10 Minuten) gewählt werden, sofern es sich um schwache Vergiftungen handelt.

Der Muskel blieb nach dem Ausschneiden drei Stunden in sauerstoffgesättigter Ringerlösung im Eisschrank, wurde sodann in das Versuchsgläschen übergeführt und dort auf seine Erregbarkeit durch Öffnungsschläge geprüft. Schwellenreiz und Maximalreiz wurden in cm-Rollenabstand bestimmt. Nunmehr erfolgte der Zusatz von 0,5 ccm der Veratrinlösung 1 : 100 000 (= 5 μg Veratrinum hydrochloricum[1]) zugesetzt).

Nach einer Stunde zeigt sich die Wirkung darin, dafs die durch den Öffnungsschlag ausgelöste Zuckung etwas niedriger geworden ist und nicht vollständig abläuft. (Fig. 2 S. 8/9.) Die Rückkehr in die Ausgangslage wird ungefähr auf halber Höhe unterbrochen, d. h. sie setzt sich von da ab nur sehr langsam fort (Verkürzungsrückstand). Nach etwa 0,2 Sekunden beginnt der Muskel neuerdings sich zu verkürzen und erreicht nach 2 Sekunden ein zweites, sehr gedehntes Maximum von unbedeutender Höhe, von welchem er ganz allmählich wieder zur Abszissenachse zurückkehrt.

Die nächsten in halbstündigen Intervallen folgenden Erregungen zeigen den zweigipfligen Typus der Kurve bereits viel deutlicher, der zweite Gipfel wächst über den ersten hinaus. An- und Abstieg weisen kleine Schwingungen auf, welche die zweite Verkürzung als eine tetanische kennzeichnen.

Weitere in einstündigen Intervallen folgende Erregungen geben fast kongruente Kurven, doch nimmt der Tetanus bis zur 16. Stunde nach Zusatz der Giftlösung an Höhe zu und zugleich rückt er immer näher an die Zuckung heran, so dafs diese zuletzt nur noch als eine Stufe in seinem Anstiege erscheint. Mit der Erhöhung und rascheren Ausbildung des Tetanus gewinnt die Kurve auch ein glattes, von Schwingungen freies Aussehen.

Von der 18. Stunde an beginnt die Rückbildung der Erscheinungen. Der Tetanus wird niedriger, er sondert sich mehr und mehr von der Zuckung und die Schwingungen der Kurve treten mit zunehmender Deutlichkeit hervor. Nach 26 Stunden ist der Tetanus kaum noch angedeutet, an seiner Stelle schliefst

1) Ich bezeichne hier und weiterhin die Menge von 1 Milliontel eines g mit Mikrogramm (μg).

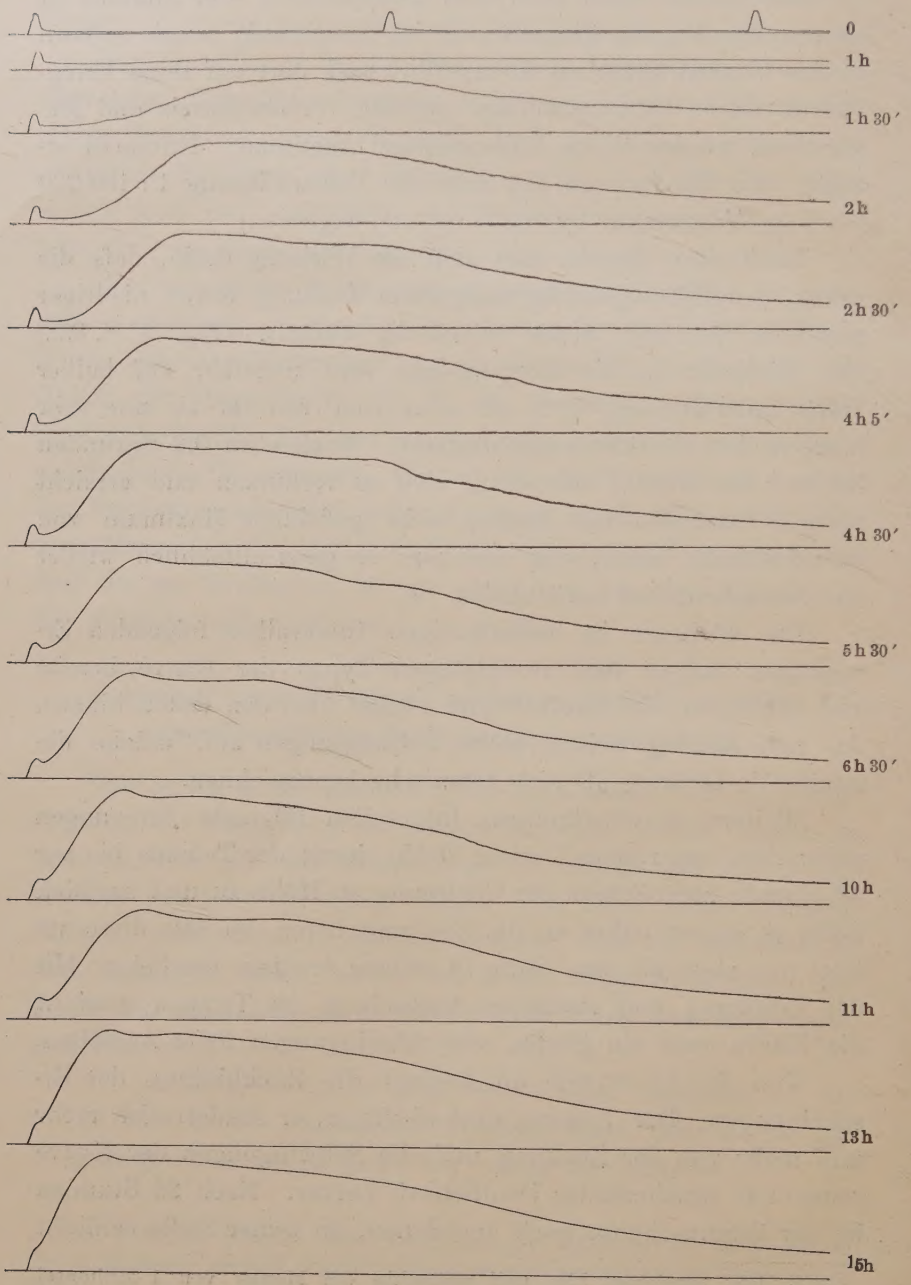

Fig. 2a.

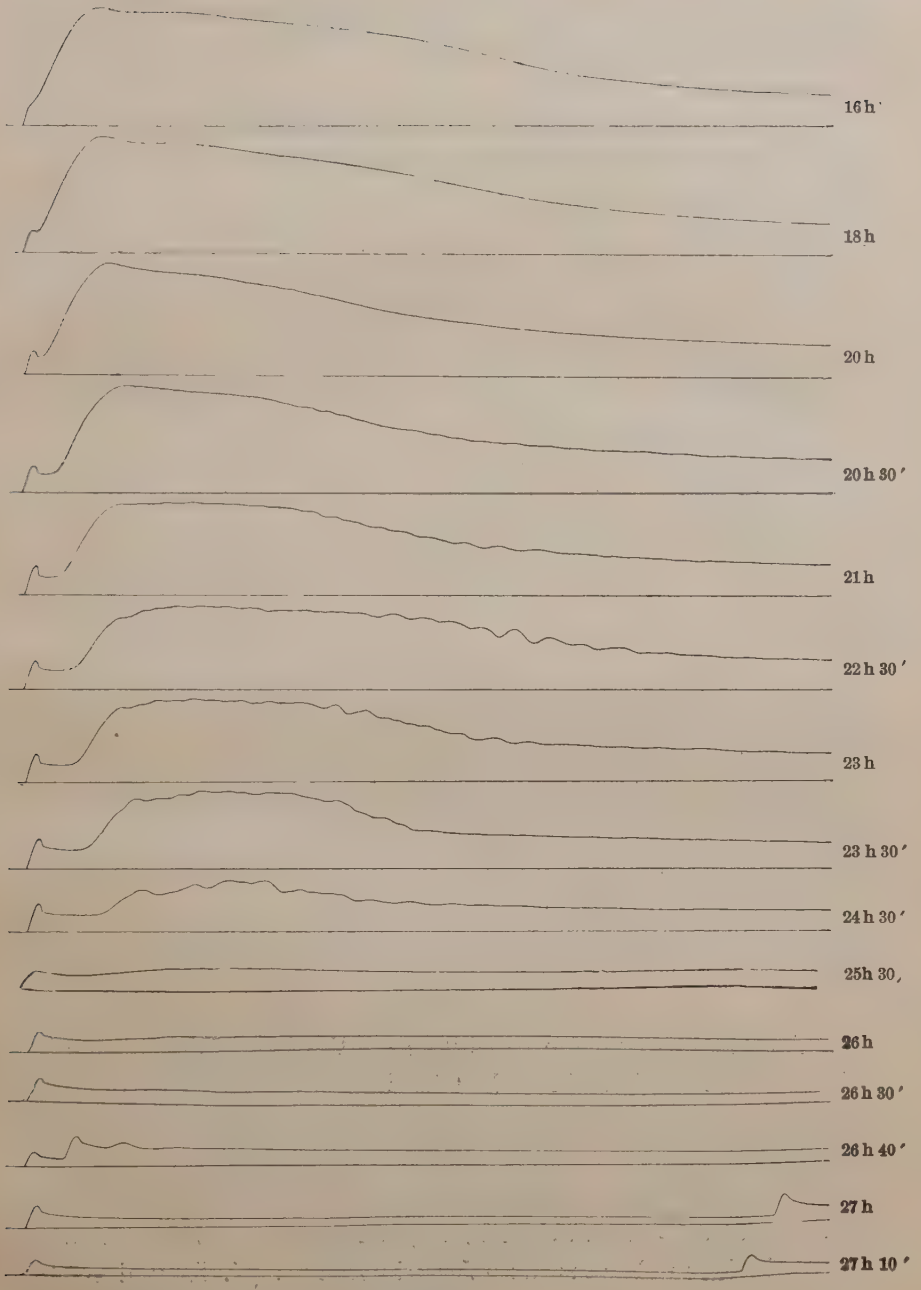
16 h
18 h
20 h
20 h 30 ′
21 h
22 h 30 ′
23 h
23 h 30 ′
24 h 30 ′
25h 30,
26 h
26 h 30 ′
26 h 40 ′
27 h
27 h 10 ′

Fig. 2 b.

sich an jede Zuckung ein stärkerer Verkürzungsrückstand. Die Zuckung selbst ist infolge des langen Überlebens des Muskels gedehnter als zu Anfang.

Es ist selbstverständlich, dafs ein einzelner Versuch nicht alle Besonderheiten des Vergiftungsablaufs bieten kann. Ich ergänze daher die vorstehende Schilderung durch die Erfahrungen von zahlreichen anderen gleichartigen Versuchen. Die Erniedrigung der Zuckung zu Beginn der Vergiftung ist nicht die Regel, es findet sich vielmehr in den meisten Fällen eine geringe Zunahme der Zuckungshöhe. Als erstes Zeichen der beginnenden und weiterhin sich steigernden Vergiftung tritt nicht immer sogleich der Tetanus auf; ist die Giftmenge gering und erfolgt der erste Öffnungsschlag nicht zu spät nach dem Zusatz des Giftes, so schliefst sich an die ausgelöste Zuckung zunächst nur ein Verkürzungsrückstand an, genau so wie es in dem Zyklus des Vergiftungsablaufes als letzter Erfolg kurz vor dem Schwinden der Giftwirkung beobachtet wird. Das zwischen der elektrisch ausgelösten Zuckung und dem Veratrintetanus liegende Minimum der Kurve, das in dem oben angezogenen Beispiel etwa 0,2 Sek. von dem Zuckungsgipfel entfernt ist, kann bei schwacher Vergiftung noch weiter hinausrücken, so dafs sein Abstand vom Zuckungsgipfel bis zu 0,5 Sek. beträgt. Es kann dabei so tief sein, dafs der Muskel nahezu seine Ruhelänge wieder erreicht. Als Beispiel möge die Fig. 3 dienen (aus Versuch 4. VIII. 09 Taf. 12 Kurve 2).

Fig. 3.

Aus dem vorstehend geschilderten Versuche folgt, dafs die Vergiftung mit Veratrin sich teils in Verkürzungsrückständen, teils in tetanischen Verkürzungen äufsert, die der ausgelösten Zuckung nachfolgen. Da Verkürzungsrückstände auch am unvergifteten Muskel beobachtet werden, so kann nur der Tetanus als typisch für die Veratrinwirkung angesehen werden. Ich bezeichne weiterhin jenen Tetanus als »Veratrintetanus« (V. T.) und nenne »Giftschwelle« jene Veratrinmenge, welche genügt, um dem Muskel

die Fähigkeit zu verleihen, auf einen Momentanreiz mit einer Zuckung und anschliefsendem Tetanus zu antworten. Die Einleitung eines Erregungszustandes ist stets nötig, um die Veratrinwirkung sichtbar werden zu lassen.

Der Versuch lehrt ferner, dafs das Auftreten und die Intensität der Vergiftungserscheinungen nicht nur von der Giftmenge abhängt, sondern auch von der Zeit, die seit dem Zusatz des Giftes bzw. seit der Entfernung des Muskels aus dem Tiere verstrichen ist. Die durch eine einzige Dosis hervorgerufene Wirkung zeigt eine Latenzzeit, eine Periode des Anwachsens, ein Maximum und eine Periode der Abnahme bis zum Verschwinden. Nur auf der Höhe der Wirkung haben die Veratrintetani einen glatten und annähernd stetigen Verlauf. Vorher und nachher bestehen sie nur aus einer Häufung fibrillärer Zuckungen von derselben Art, wie sie durch chemische Reize, z. B. durch sehr kleine Mengen freien Alkalis in der den Muskel umgebenden Lösung hervorgerufen werden können.

Endlich läfst der Versuch erkennen, dafs durch das beschriebene Verfahren die Giftschwelle bestimmt werden kann und dafs sich auch die Bedingungen prüfen lassen, von denen ihr Wert abhängig ist. In den nachfolgenden Abschnitten werde ich untersuchen die Abhängigkeit der Giftschwelle von der Reizstärke, von der Temperatur, der Reizfrequenz und Reizzahl und von der Zusammensetzung der Salzlösung, in die der Muskel versenkt ist.

2. Der Einfluß der Reizstärke auf die Vergiftungserscheinungen.

Die Bedeutung der Reizstärke ist bereits von A. v. Bezold erkannt worden. Er schreibt[1]): Das Veratrin erzeugt . . . beim Muskel eine ungemeine Vergröfserung der Nachwirkung. Diese Nachwirkung wächst mit der Stärke des momentanen Reizes. Später hat sich besonders Mostinsky mit dieser Frage beschäftigt und die Angabe v. Bezolds im wesentlichen bestätigt.

Was die Wirkung schwächster Reize betrifft, so sind die Angaben v. Bezolds hierüber nicht ganz übereinstimmend. In der vorläufigen Mitteilung bemerkt er (S. 84), dafs in einem ge-

1) S. 84 vgl. die Literaturangaben am Schlufs der Abhandlung.

wissen Stadium der Vergiftung selbst die schwächsten momentanen Reize von einem Tetanus statt von einer Zuckung gefolgt sind. In der ausführlichen Darstellung der Versuche kommt er dagegen zu dem Satze (S. 182): »dafs die momentane Reizung erst von einer gewissen Stärke an einen wahren Tetanus hervorruft«.

Man durfte vermuten, dafs die der schwankenden Aussage zugrunde liegenden wechselnden Befunde durch eine verschiedene Intensität der Vergiftung bedingt waren, die bei dem damals geübten Versuchsverfahren schwer zu bemessen war. Ich habe daher bei der Untersuchung des Einflusses der Reizstärke auf die Vergiftungserscheinungen die Abhängigkeit vom Vergiftungsgrade berücksichtigt und berichte nachstehend über einen derartigen Versuch (18./19. XI. 09).

Ein Sartorius, der $2^1/_2$ Stunden bei der Temperatur des Eisschrankes in Sauerstoff gesättigter Ringerlösung verweilt hatte, wird in das Versuchsgläschen mit Ringerlösung von 16° C gebracht und in demselben mit Öffnungsschlägen gereizt. Der Maximalreiz wird zwischen 7 und 8 cm Rollenabstand gefunden. Hierauf werden 5 μg Veratr. hydrochlor. der Ringerlösung (25 ccm) zugesetzt. Nach $1^1/_2$ Stunden wird durch einen Öffnungsschlag von 7 cm Rollenabstand eine Zuckung und daran anschliefsend ein Veratrintetanus ausgelöst, dessen Höhe den Zuckungsgipfel kaum übersteigt. Weitere Reize, die in 10 bzw. 5 Minuten folgen, geben bei 8 cm Rollenabstand wesentlich den gleichen Erfolg, während die Rollenabstände 9 und 10 zwar untermaximale Zukkungen, aber kaum eine Andeutung eines nachfolgenden Tetanus geben. $3^1/_2$ Stunden nach Zusatz des Veratrins ist die Vergiftung bereits soweit fortgeschritten, dafs auch bei den schwächsten noch wirksamen Reizen die Zuckungen von unzweifelhaften, wenn auch sehr niedrigen Tetani gefolgt sind und noch deutlicher tritt dies nach $5^1/_2$ Stunden zutage. (Fig. 4.) Die abgebildeten Kurven lassen erkennen, dafs hauptsächlich die Höhe des Tetanus von der Reizstärke beeinflufst wird, während der Abstand seines Maximums vom Reizmoment nahezu konstant bleibt.

Der Muskel wird nun auf 10° abgekühlt zu dem Zwecke, die Giftschwelle hinaufzutreiben (siehe nächsten Abschnitt) und

dadurch die Wirkung der Reizstärke auf dieselbe wieder hervortreten zu lassen. Der Erfolg dieser Maßnahme ist, daß selbst bei den stärksten Reizen nur eben angedeutete, die Höhe der Zuckungen nicht erreichende Tetani auftreten. Die Temperatur wird nunmehr auf 15° gesteigert und dadurch ein Zustand erreicht, in welchem maximale Reize (7 cm R.-A.) einen Veratrin-

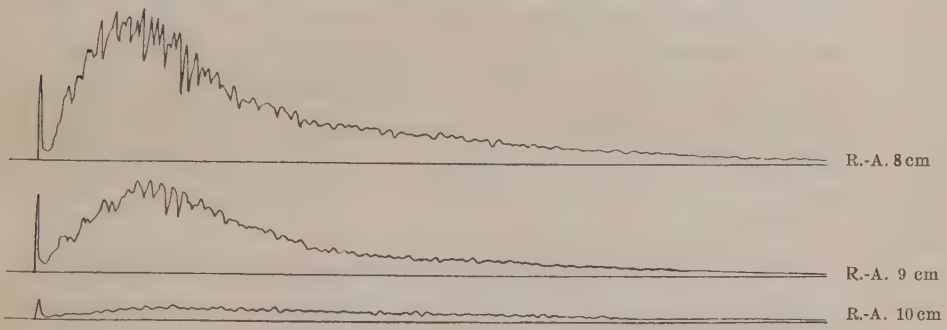

Fig. 4. Trommelgeschw. 3 mm/sek.

tetanus von der Höhe der Zuckung, untermaximale (9 cm R.-A.) aber nur eine Zuckung auslösen, an die sich allerdings ein lang andauernder Verkürzungsrückstand anschließt (Fig. 5). Ein übermaximaler Reiz (6,5 cm R.-A.) brachte einen Tetanus von der doppelten Höhe der Zuckung hervor. Hier ist aber auch der dem Öffnungsschlag unmittelbar vorhergehende Schließungsschlag wirksam, so daß die starke Ausbildung des Veratrintetanus als eine Folge der beiden rasch aufeinander folgenden Zuckungen aufgefaßt werden darf. (Vgl. Abschnitt 4.)

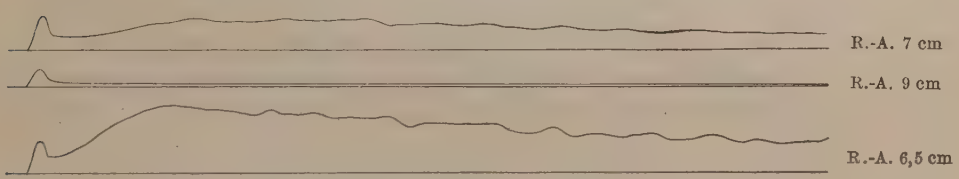

Fig. 5. Trommelgeschw. 55 mm/sek.

Der Versuch läßt erkennen, daß im Anfangsstadium einer Vergiftung mit sehr niedrig bemessener Dosis, bei genügender Abkühlung (vgl. Abschnitt 3) auch in den späteren Stadien oder

bei etwas überschwelliger Giftmenge, ein Zustand des Muskels gefunden werden kann, in welchem er auf schwellenmäfsige Einzelreize nur mit einer Zuckung, auf stärkere Reize mit Zukkung und Tetanus antwortet. Mit der Stärke des Reizes wächst sehr deutlich die Höhe, nicht oder nur sehr unbedeutend die Dauer des Tetanus. Bei Vergiftung mit gröfseren Dosen ist jeder überhaupt wirksame Reiz von einem Tetanus gefolgt. Hält man an der eingangs getroffenen Bestimmung fest, dafs nur dann von einer Veratrinwirkung gesprochen werden soll, wenn die erregte Zuckung von einem Tetanus gefolgt ist, so ist bei sehr kleinen Giftmengen der Eintritt der Wirkung und damit die Giftschwelle u. a. auch abhängig von der Reizstärke.

3. Die Abhängigkeit der Giftschwelle von der Temperatur.

Versuche über den Einflufs der Temperatur auf den veratrinisierten Muskel sind von Lauder Brunton und Cash ausgeführt wurden. Der Frosch wurde vergiftet und hierauf getötet; der Muskel ausgeschnitten und in eine feuchte Kammer gebracht, deren Luft durch ein Schlangenrohr gekühlt (bis 8°) oder erwärmt (bis 40°) wurde. Die Forscher fanden innerhalb gewisser Grenzen eine Zunahme der Zuckungshöhe und des Veratrintetanus mit steigender Temperatur. Erstere Angabe ist ebenso wie der gleichlautende Befund von Gad und Heymans zweifellos durch eine zu träge Schreibvorrichtung bedingt, die bei der grofsen Beschleunigung der Zuckung des warmen Muskels weiter emporgeschleudert wird. Verwendet man Hebel von geringem Trägheitsmoment, so nimmt nicht nur die Dauer, sondern auch die Höhe der Zuckung mit steigender Temperatur ab, wie dies schon lange vom Herzen bekannt ist. Die zweite Angabe, dafs der Veratrintetanus oder wie die Forscher sich ausdrücken, »die Kontraktur« mit der Temperatur zunimmt, kann ich durchaus bestätigen. Nach Lauder Brunton und Cash gibt es aber eine obere Grenze der Temperatur, bei der der Muskel zwar noch Zuckungen, aber keinen Veratrintetanus mehr ausführt. Letzteres Verhalten kann ich für frische Muskel in Ringerlösung und nicht schädigende Temperaturen nicht gelten

lassen. Wie ich im 1. Abschnitt gezeigt habe, nehmen die Erscheinungen der Veratrinvergiftung am ausgeschnittenen Muskel nach anfänglichem Wachstum allmählich wieder ab, derart dafs der dem Absterben nahe bzw. der ermüdete Muskel schliefslich nur noch Zuckungen ausführt, aber keinen Veratrintetanus. Die fraglichen Änderungen des Muskels werden nun zweifellos durch hohe Temperaturen beschleunigt, besonders wenn sie so hoch gegriffen werden, wie es in den Versuchen der beiden Forscher geschehen ist. Dieselben teilen auch mit, dafs durch genügende Abkühlung die Veratrinwirkung zum Verschwinden gebracht werden kann. Diese Aufhebung der Giftwirkung ist im allgemeinen eine vorübergehende, d. h. die Wirkung kehrt beim Erwärmen wieder zurück. Sie sahen aber auch Fälle (nur bei schwacher Vergiftung), in welchen nach der Kühlung die Wirkung dauernd ausblieb und sprechen dann von einer Heilung des Muskels durch die niedrige Temperatur. Die Annahme, dafs durch eine Abkühlung eine Entgiftung des Muskels stattfinden könne, ist sehr unwahrscheinlich. Ich habe keinen Zweifel, dafs die Beobachtung in derselben Weise erklärt werden mufs, wie dies oben für das Ausbleiben der Giftwirkung bei hohen Temperaturen geschehen ist, dafs es sich nämlich um Muskeln handelt, bei welchen infolge weit fortgeschrittener Ermüdung oder anderer Schädigung die Giftwirkung im Verschwinden begriffen war.

Aus meinen Versuchen über die Wirkung der Temperatur auf den Veratrinmuskel möchte ich folgendes Beispiel anführen, welches die wesentlichen Erscheinungen erkennen läfst.

Versuch vom 5. Oktober 1909.

Der Muskel wird in der bereits geschilderten Weise vorbereitet und sodann in der sauerstoffgesättigten Ringerlösung bei Temperaturen zwischen 2° und 25° mit Öffnungsschlägen von 7 cm Rollenabstand gereizt, um die verschiedenen Zuckungsformen festzustellen. Hierauf wurde eine erste Giftmenge von 4 μg (zu 25 ccm R. Lg.) und in Zwischenräumen von 1—1½ Stunden weitere kleine Menge zugesetzt, so dafs sich schliefslich 13¼ Stunden nach der ersten Vergiftung 27 μg des Giftes in

dem Versuchsgläschen befanden. Zwischen je 2 Giftgaben wurde ausprobiert, bei welchen Temperaturen die Muskelzuckung von einem Verkürzungsrückstand und bei welchem sie von einem Veratrintetanus gefolgt war. Jene Temperatur, bei welcher die ersten Anzeichen eines Veratrintetanus sich bemerkbar machten, wurde als Grenztemperatur für die betreffende Giftmenge angesprochen, bzw. die fragliche Veratrinmenge als Giftschwelle für die gefundene Temperatur. Auf diese Weise entstand die umstehende Tabelle, welche im ersten Stabe die zugesetzte Giftmenge, im zweiten Stabe die zugehörigen Grenztemperaturen enthalten. Das Ergebnis des Versuchs wird noch anschaulicher durch die graphische Darstellung der Abhängigkeit in der Fig. 6, in welcher die Giftmengen als Ordinaten, die Grenztemperaturen als Abszissen eingetragen sind. Auf der konvexen Seite der gebrochenen Linie liegen sämtliche Kombinationen von Giftmenge und Temperatur, welche unwirksam sind, auf der konkaven Seite die wirksamen Kombinationen. Man kann aus der Kurve ablesen, dafs bei den höheren Temperaturen die Wirksamkeit des Giftes nur wenig geschmälert wird, wenn die Temperatur um einen Grad sinkt, sehr bedeutend bei den niedern Temperaturen. Man kann auch sagen, dafs sehr beträchtliche Giftmengen zugeführt werden müssen, wenn bei niederer Temperatur eine Wirkung erzielt werden soll, während bei den höheren Temperaturen die Giftschwelle in weiten Grenzen nahezu konstant bleibt.

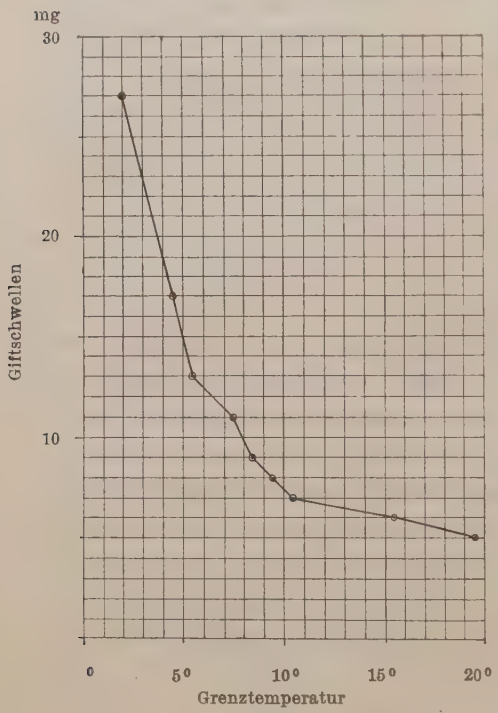

Fig. 6.

Tabelle der Schwellen für die geprüften Temperaturen.

Veratrindosis in mikrogr	Grenztemperaturen
5	zwischen 19° und 20°
6	» 15° » 16°
7	» 10° » 11°
8	» 9° » 10°
9	» 8° » 9°
11	» 7° » 8°
13	» 5° » 6°
17	» 4° » 5°
27	Auch bei 2° starke Veratrinwirkung

4. Wirkung einer Folge von Reizen.

Der veratrinisierte Muskel zeigt gegenüber einer Anzahl von momentanen Reizen, die in Intervallen von mehreren Sekunden aufeinander folgen, ein je nach Umständen doppeltes Verhalten:

1. Es werden die V. T., die anfangs fehlen oder schwach ausgebildet sind, hervorgerufen, beziehungsweise verstärkt.

2. Es nehmen die sofort eintretenden V. T. nach jedem Reiz an Höhe ab, um schliefslich ganz zu verschwinden, so dafs jeder wirksame momentane Reiz weiterhin nur von einer einfachen Zuckung gefolgt ist.

Letztere Wirkung ist die bei allen starken Vergiftungsgraden allein auftretende. Aus ihr erklärt sich der Zusammenhang zwischen Reizfrequenz und Kurvenform wie er von Mostinsky und Robert Müller genauer untersucht worden ist.

Im Gegensatz zu dieser der Entwicklung des V. T. abträglichen Wirkung einer Häufung von Reizen stehen die Erscheinungen bei schwacher Vergiftung, insbesondere wenn gleichzeitig die Temperatur erniedrigt und die Reizstärke verringert wird, Bedingungen, welche, wie oben gezeigt wurde, einer Verkleinerung der Giftmenge gleichzuachten sind. Unter solchen Umständen beobachtet man in der Regel, dafs die maximale V.-Wirkung nicht durch den ersten, sondern durch den zweiten oder einen noch späteren Reiz

hervorgebracht wird, um dann weiterhin wieder an Intensität abzunehmen. Als Beispiel gebe ich in Fig. 7 drei Reizreihen aus dem Versuch vom 24/25. November 1909, die in Zeitabständen von je 30 Minuten aufeinander folgten (Taf. 2, Kurven 2—4). Der Abstand der Reize innerhalb einer Reihe betrug 5 Sekunden. Die Reizstärke blieb stets die gleiche (9 cm R. A). Die Temperatur war in der ersten Reihe 15°, in der zweiten 10°, in der dritten 5°. Der Muskel war mit 4 μg V. hydrochlor. vergiftet.

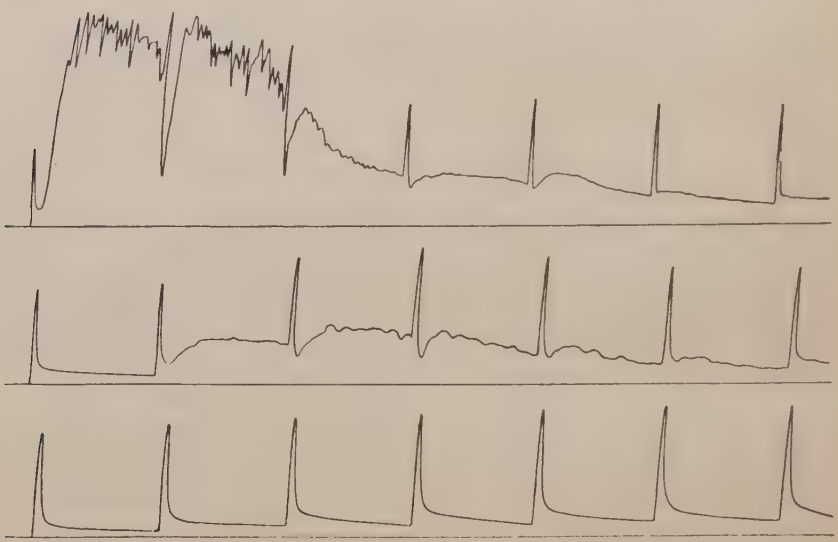

Fig. 7.

In der ersten Reihe $6^1/_2$ Stunden nach Zusatz des Giftes ist der V. T. nach der ersten Zuckung am stärksten ausgebildet, er erreicht das $2^1/_2$fache der Zuckungshöhe, nach der 2. Zuckung ist er nur wenig schwächer, nach der 3. und 4. deutlich abnehmend. Nach der 5. Zuckung stellt sich wieder eine geringe Zunahme des V. T. ein, die sich daraus erklärt, dafs die Öffnungsschläge des rotierenden Unterbrechers in ihrer Stärke nicht vollständig gleich waren. In der Reihe bei 10° löst der 1. Reiz eine Zuckung mit Verkürzungsrückstand und erst der 2. Reiz einen V. T. aus, dessen Höhe nach der 3. Zuckung das Maximum erreicht, um

dann allmählich abzusinken. Entsprechend der niederen Temperatur sind die V. T. hier nur sehr unvollkommen ausgebildet; sie erreichen niemals die Höhe der Zuckung. Bei 5° fehlen die V. T. vollständig und es läfst sich nur ein im Laufe der Zuckungsreihe langsam wachsender Verkürzungsrückstand nachweisen.

Ein weiterer Weg, die Empfindlichkeit des Muskels gegen das Gift abzuschwächen und die begünstigende Wirkung einer Folge von Reizen auf die Ausbildung des V. T. deutlich hervortreten zu lassen, ist durch den Gebrauch kalkreicher Lösungen gegeben (vgl. den nächsten Abschnitt). Als Beispiel gebe ich in Fig. 8 eine Zuckungsreihe aus dem Versuch vom 30. Dezember 1909 (Taf. IV Nr. 1).

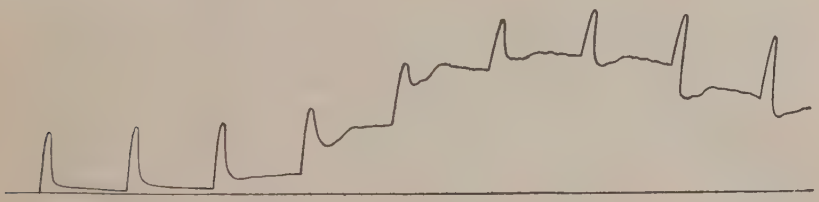

Fig. 8.

Der Muskel war mit 6 μg V. h. vergiftet und führt 4 Stunden nach Zusatz der letzten Giftdosis bei 2° die in Fig. 8 abgebildete Zuckungsfolge aus. Die 1. und 2. Zuckung sind normal (Verkürzungsrückstand), nach der 3. zeigt sich ein geringer, mit den folgenden Zuckungen weiter emporwachsender Tetanus, der nach der 6. Zuckung die gröfste Höhe erreicht.

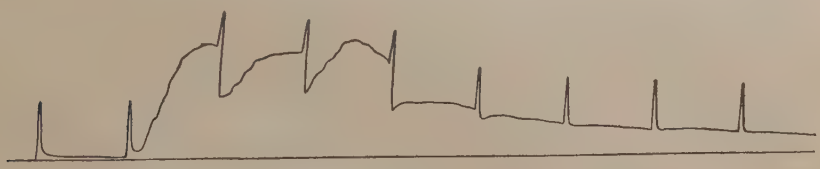

Fig. 9.

Hier möchte ich auf eine weitere Eigentümlichkeit vieler Zuckungsfolgen hinweisen, die in den letzten beiden Figuren zu erkennen ist, besonders deutlich aber in obenstehender Figur 9

(aus Versuch vom 29. Dezember 1909, Taf. III Kurve 1). Der Muskel ist in kalifreier Lösung (0,65% NaCl + 0,005% $CaCl_2$) mit nur 3 μg V. h. vergiftet und führt 4 Stunden nach Zusatz des Giftes bei 10° die abgebildete Zuckungsreihe aus. Erst nach der 2. Zuckung tritt Tetanus auf, der nach der 4. Zuckung die maximale Höhe erreicht und dann rasch absinkt. Das auffallendste an dieser Reihe ist, dafs der Muskel nach der zweiten, dritten und vierten Zuckung nicht auf die Höhe des durch die Zuckung unterbrochenen Tetanus, sondern viel näher gegen die Abszissenachse zurückgeht, worauf die tetanische Verkürzung alsbald wieder dem verlassenen Werte zustrebt.

Wie weiter unten noch ausführlich erörtert werden wird, lassen sich die beschriebenen Erscheinungen kaum anders erklären als durch die Annahme, dafs bei der Zuckung des Muskels Stoffe entstehen, welche mit dem V. in Reaktion treten und die nachträgliche tetanische Reizung bedingen. Ist der Muskel stark gekühlt, so scheint diese Reaktion nicht oder nur unvollständig eintreten zu können und der V. T. ist dann schwach entwickelt oder fehlt ganz. Hier kann aber durch eine Folge von Reizen die Menge des Reaktionsproduktes vermehrt und schliefslich so grofs gemacht werden, dafs deutliche tetanische Erregungen auftreten. Im ermüdeten oder absterbenden Muskel bilden sich erfahrungsgemäfs abnorme Stoffwechselprodukte (Milchsäure vgl. Fletcher), welche die V.-Wirkung schwächen oder verhindern (siehe unten). Es ist nicht unwahrscheinlich, dafs das auffallende Absinken des Tetanus unmittelbar nach einer dazwischen geschalteten Zuckung auf einer vorübergehenden Anhäufung von Säure im Muskel beruht, deren Verschwinden durch die sofort wieder einsetzende Zunahme des Tetanus angezeigt wird. Natürlich wäre das Absinken des V. T. im Laufe einer Zuckungsreihe entsprechend zu erklären. Ich deute diese Möglichkeit hier nur an, um die Kurven verständlich erscheinen zu lassen und mufs mir die eingehendere Betrachtung auf später ersparen.

5. Einfluß der den Muskel umgebenden Lösung auf die Erscheinungen der Veratrinvergiftung.

Der V. T. erscheint, solange der Muskel nur schwach vergiftet ist, als eine Häufung von fibrillären Zuckungen, wie sie ähnlich auch durch chemische Reize, insbesondere durch minimale Mengen freien Alkalis hervorgerufen werden können. Man mufste daher zu der Vermutung geführt werden, dafs der V. T., wie jede Art der chemischen Reizung, darauf beruht, dafs zunächst die Oberfläche des Muskels, d. h. die Plasmahaut seiner Fasern, angegriffen wird. Es erschien infolgedessen angezeigt, zu untersuchen, welcher Einflufs auf die Vergiftungserscheinungen ausgeübt wird von der Zusammensetzung der reizlosen Lösung, in die der Muskel versenkt ist. Ich habe zahlreiche Versuche angestellt, in welchen teils der osmotische Druck bei konstantem Mengenverhältnis der gelösten Bestandteile verändert wurde, teils der osmotische Druck konstant blieb, während die Zusammensetzung der gelösten Bestandteile wechselte.

A. Versuche in doppelt und halb konzentrierter Ringerlösung.

Zur Änderung des osmotischen Drucks der Lösung und damit des Wassergehaltes der eingetauchten Muskeln benutzte ich Flüssigkeiten, in welchen die Bestandteile der normalen Ringerlösung (6 g, Na Cl, 0,2 $Ca Cl_2$ und 0,2 K Cl) statt in 1000 in 500 bezw. 2000 Wasser gelöst waren. Ich bezeichne sie als Doppelringer (D. R.) und Halbringer (H. R.) im Gegensatz zur Normalringer (N. R.). Die fraglichen beiden Lösungen verkleinern die Hubhöhe des Sartorius, D. R. stärker als H. R., zugleich macht die erstere Lösung die Zuckungen sehr träge, sie verlangsamt namentlich die Wiederausdehnung des verkürzten Muskels. Beide Lösungen erhöhen die V-Schwelle, D. R. auf das 2—3 fache, H. R. auf das 4 — 5 fache gegenüber N. R. Die V. T. sind gedehnt, von glattem Verlauf, in welchem Oszillationen fehlen oder nur schwach angedeutet sind. Bei schwacher Vergiftung ist der Eintritt des Tetanus deutlich verzögert. Es kann daher vorkommen, dafs der Muskel nach der Zuckung völlig in seine Ruhelage

zurückkehrt und erst $^1/_2$—1 Sekunde nach dem Zuckungsgipfel in eine schwach tetanische Kontraktion eintritt, die sich über eine Anzahl von Sekunden erstreckt. Bei starker Vergiftung schliefsen sich die Tetani so eng an die Zuckung an, dafs sie von ihr nicht deutlich abgegrenzt erscheinen. Im übrigen äufsert sich der Einflufs der Reizstärke, der Temperatur und der Häufung von Reizen in gleicher Weise wie bei den Versuchen in N. R.

Das Verhalten der Muskeln in diesen Lösungen von anormaler Konzentration ist übrigens ein ziemlich wechselndes; manche vertragen den mehrstündigen Aufenthalt in diesen Lösungen schlecht und büfsen rasch an Leistungsfähigkeit und Erregbarkeit ein. Andere dagegen zeigen nach Einstellung auf Gleichgewicht keine fortschreitenden Änderungen, und kehren in N. R. übertragen, in den anfänglichen Zustand zurück. Immer aber bedeutet der Aufenthalt in diesen Lösungen eine Herabsetzung ihrer Lebensäufserungen, was sich in der Erhöhung der Giftschwelle (verminderte Bildung des Reaktionsprodukts) und in der trägen Entwicklung der Vergiftungserscheinungen zu erkennen gibt.

B. Versuche in Kochsalzlösungen von 0,65 %.

Zu den Versuchen wurde chemisch reines NaCl in aus Glas destilliertem Wasser gelöst und der Muskel entweder frisch oder nach längerem Verweilen in der Lösung auf sein Verhalten geprüft. Wie von Ringer zuerst beobachtet und später von Locke und Overton bestätigt worden ist, geraten solche Muskeln in der Regel in länger dauernde Unruhe. Dieses Verhalten findet man namentlich bei Muskeln, die kräftigen Tieren entnommen sind und sich durch ihre Durchsichtigkeit und rötliche Farbe auszeichnen. Blasse Muskeln, wie man sie namentlich bei Fröschen zu Ende des Winterschlafes findet, zeigen dagegen dieses Verhalten sehr häufig nicht und verhalten sich auch künstlichen Reizen gegenüber in normaler Weise. Locke hat gezeigt, dafs Muskeln, die in reine Kochsalzlösung versenkt sind, auf einen Momentreiz nicht mit einer Zuckung, sondern mit einem Tetanus antworten. Diese Tetani sind nach ihm von den V. T. nur da-

durch unterschieden, dafs sie kürzere Zeit dauern. Für stärkere Vergiftung mag diese Angabe richtig sein, für schwache Vergiftungen, wie ich sie hauptsächlich gebraucht habe, ist aber ein deutlicher Unterschied hervorzuheben, der darin besteht, dafs der V. T. von der ihn veranlassenden Zuckung durch ein mehr oder weniger ausgeprägtes Intervall getrennt ist, während der Kochsalztetanus mit der auslösenden Zuckung zu einer untrennbaren Einheit verschmolzen ist, worin wahrscheinlich die Veranlassung liegt, dafs Ringer, der die eigentümliche Reaktionsweise des Muskels in der Kochsalzlösung zuerst gesehen hat, nicht von einem Tetanus, sondern von einer Kontraktur spricht. Wird in die Kochsalzlösung noch Veratrin gegeben, so entstehen nach jedem momentanen Reiz tetanische Verkürzungen von verwickelter Form, die wenig lehrreich sind. Buchanan, welche 1899 eine Studie über die Leistung des veratrinisierten Muskels veröffentlicht hat, legte die Muskeln zum Teil ebenfalls in reine Kochsalzlösungen. Wie es scheint, sind ihr die Beobachtungen von Locke nicht bekannt gewesen; sie bezieht daher die tetanischen Zusammenziehungen, mit welchen solche Muskeln einen momentanen Reiz beantworten, auf minimale Mengen von V., von denen sie vermutet, dafs sie unbeabsichtigterweise in die Lösung gelangt sind.

C. Kochsalzlösungen mit 0,02 proz. bzw. 0,04 proz. KCl.

Nach einer Beobachtung von D. Hub im hiesigen Laboratorium läfst sich ein in reiner Kochsalzlösung »spontan« zuckender Muskel, durch eine kleine Zugabe von K Cl rasch beruhigen. Ich verwendete diese Erfahrung in der Absicht, kalkfreie Lösungen zu gewinnen, in denen dann das Verhalten des Muskels gegen Veratrin geprüft werden könnte. Dieser Versuchsplan liefs sich nicht durchführen, weil es sich zeigte, dafs der M. in diesen Lösungen, genau so wie in reiner Kochsalzlösung, auf momentane Reize nicht Zuckungen, sondern Tetani verzeichnet, die wiederum die oben beschriebene, von der Veratrinkurve abweichende Form aufweisen.

In der Lösung mit 0,04% KCl ist die Reaktion des Muskels auf einen momentanen Reiz sehr eigentümlich. Er verzeichnet aufserordentlich hohe und zugleich sehr träge Zuckungen, die wohl als kurze Tetani angesprochen werden müssen. Sehr bald machen sich aber die von Overton genauer untersuchten lähmenden Wirkungen geltend, die Reaktion wird klein und verschwindet schliefslich ganz, kommt aber bei Übertragung des Muskels in Ringerlösung sofort wieder zum Vorschein. Hieraus erklärt sich der Befund von Buchanan (S. 155), dafs die V. T. eines Muskels verschwinden, wenn der Kochsalzlösung (V-haltig), in der er sich befindet, so viel KCl zugesetzt wird, dafs die Konzentration desselben 0,03—0,06% beträgt. (Man vergleiche hierzu auch G. Fahr 1908. Zeitschrift für Biologie 50. Band, S. 202.)

D. Kochsalzlösungen mit wechselnden Zusätzen von Chlorcalcium.

Während in reiner Kochsalzlösung der Ruhezustand des Muskels aufserordentlich leicht gestört wird (vgl. unter B), so dafs der Muskel in der Regel aus inneren, bis jetzt nicht näher bekannten Gründen in länger dauernde Unruhe verfällt und ein einziger Anstofs zur Auslösung einer tetanischen Verkürzung genügt, wird durch Zusatz von Chlorcalcium die Stabilität und Widerstandskraft des Muskels erhöht gegen die erregenden Wirkungen der reinen Kochsalzlösungen (Locke), gegen abnorme osmotische Drücke, gegen die schädigende Wirkung der Kalium- und Bariumsalze (Overton). Wie bereits mehrfach angedeutet worden ist, führen die in den vorstehenden Abschnitten beschriebenen Beobachtungen zu der Folgerung, dafs die V-Wirkung beruht auf der Bildung eines Reaktionsproduktes zwischen dem Gifte und gewissen bei der Tätigkeit des Muskels auftretenden Stoffen, welches Reaktionsprodukt die Oberfläche der Muskelfaser schädigt und dadurch das vorübergehende Auftreten von fibrillären Zuckungen hervorruft. Die skizzierte Auffassung führt zu der Vermutung, dafs eine Substanz, welche die Widerstandskraft des Muskels gegen schädigende Einflüsse erhöht, auch die Giftigkeit des V. herabsetzen mufs. Von dieser Annahme

ausgehend habe ich in einer Reihe von Versuchen die Wirkung, eines Zusatzes von $CaCl_2$ zur reinen Kochsalzlösung geprüft.

Die Lösungen, in die der Muskel unmittelbar nach dem Ausschneiden aus dem Tier versenkt wurde, und in denen er auch während des Versuchs verblieb, enthielten in der Regel 0,65% (zuweilen bei den gröfseren Zusätzen nur 0,55%) NaCl und daneben nur noch Calcium chloratum siccum in Mengen, die von 0,005 bis 0,4% emporstiegen. Wie man sieht, wurde auf das Einhalten eines bestimmten osmotischen Druckes der Lösungen nicht streng geachtet. Seine Werte schwankten etwa im Verhältnis 100 zu 141. Die Wirkungen, welche diese Schwankungen auf die Giftschwelle hätten ausüben können (vgl. Abschnitt A) dürfen aber wohl vernachlässigt werden gegenüber dem gewaltigen Einflufs, den der Kalkzusatz als solcher besitzt. Er äufsert sich in einer mit der Kalkmenge rasch steigenden Erhöhung der Giftschwelle und in einer Beschränkung der Dauer der V. T., namentlich bei den höheren Temperaturen, so dafs die für die Entwicklung des V. T. sonst geltende Temperaturregel aufgehoben, wenn nicht gar ins Gegenteil verkehrt erscheint.

Ich gebe zunächst in nachstehender Tabelle eine Zusammenstellung der Giftschwellen in ihrer Abhängigkeit vom Kalkgehalt der Lösung, eine Abhängigkeit, welche noch deutlicher aus der Fig. 10 zu ersehen ist. Nach diesen Beobachtungen steigt die Schwelle von 3 μ g V. h. bei einem Kalkgehalt von 0,005% auf 150 μ g und höhere Werte, wenn der Gehalt an $CaCl_2$ bis

Kalkgehalt der Kochsalzlösungen in%	Giftschwelle im Mikrogramm = $^1/_{1000}$ mg bei einer Temperatur von 15°
0.005	3 μ g
0,05	6
0,1	10
0,15	35
0,2	60—100
0,3	100—150
0,4	150—200

zu 0,4% vermehrt wird. Es bedarf mit anderen Worten einer 50 fach gröfseren Giftmenge, um im letzten Falle deutliche Vergiftungserscheinungen hervorzurufen. Hierzu mufs aber bemerkt

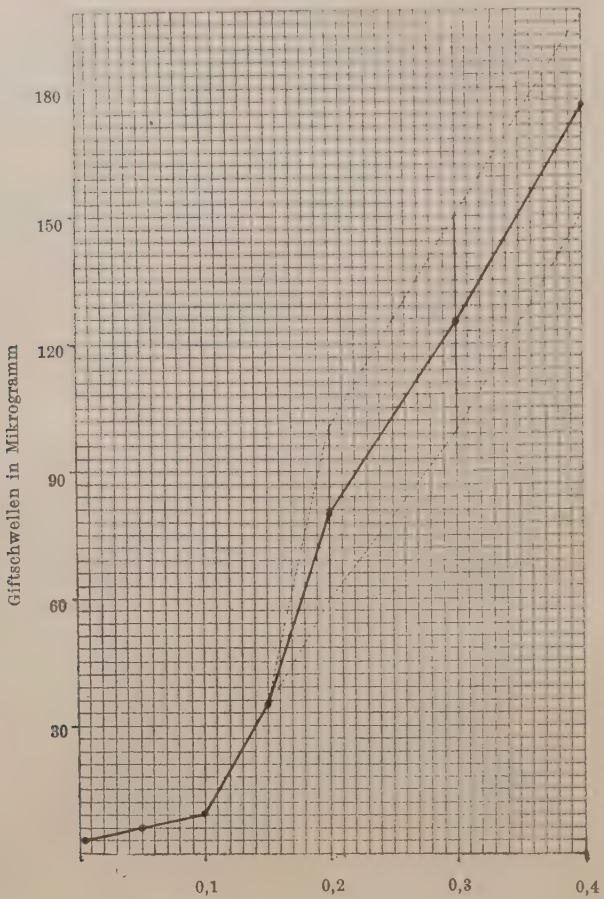

Fig. 10.

werden, dafs die Ermittlung der Giftschwelle bei den Lösungen von hohem Kalkgehalt mit eigentümlichen Schwierigkeiten verbunden ist und daher nicht mit grofser Genauigkeit geschehen kann. Es sind demgemäfs für die kalkreichen Lösungen nur ziemlich weit auseinanderliegende Grenzwerte angegeben worden, innerhalb deren sich die Giftschwellen in den einzelnen Versuchen bewegen.

Die Schwierigkeiten der Bestimmung sind begründet in folgenden Besonderheiten, die der Muskel in kalkreichen Lösungen aufweist:

1. Die Zuckung wird träge und bei gewöhnlicher Temperatur (15°) auch klein, während sie bei niederen Temperaturen (2°) eine durchaus normale Gröfse haben kann. Erhöht man die Temperatur über 15°, so nehmen die Zuckungen rasch an Höhe ab; sie haben bei 20° nur etwa noch $^1/_6$ der Höhe bei 2°; bei

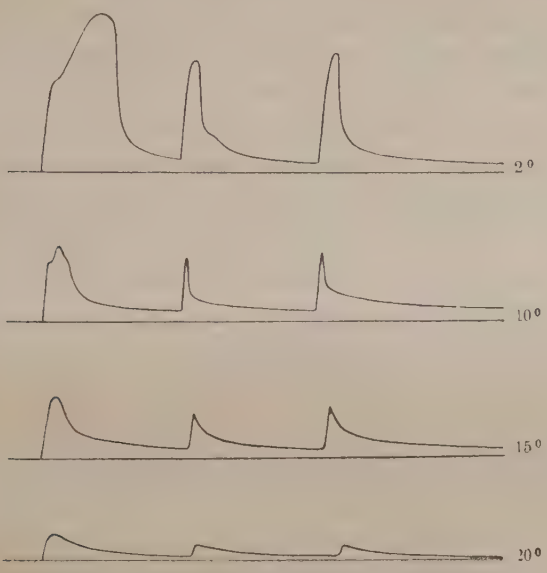

Fig. 11.

25° wird ihre Höhe gleich Null, d. h. es ist keine Formänderung des Muskels mehr nachzuweisen, selbst wenn die beiden Rollen des Induktoriums ganz übereinander geschoben werden. Die Veränderung ist natürlich völlig reversibel.

2. Die Schwelle für Reizung mit Öffnungsschlägen ist erhöht auf das 2—3 fache des normalen Wertes.

3. Die V.T. sind, solange der Schwellenwert nicht erheblich überschritten ist, sehr kurz dauernd, von unbedeutender Höhe und, entsprechend den trägen Bewegungen des Muskels, von

glattem Verlauf. Sie bestehen manchmal nur in einer geringfügigen Störung im Akt der Wiederausdehnung des zuckenden Muskels; in anderen Fällen ist lediglich an der etwas gröfseren Höhe und dem breiteren Gipfel (nach Art eines Pulsus tardus der Autoren) der ersten Zuckung einer Reihe zu erkennen, dafs ein Tetanus vorliegt, der somit bei Überschreitung der Schwelle sofort in der sog. verschmolzenen Form auftritt. (Vergl. Fig. 11 S. 247).

Die den Versuchen mit kalkreichen Lösungen zugrundeliegende Erwartung hat sich also insofern erfüllt, als die erhöhte Widerstandskraft des Muskels einerseits in einer aufserordentlichen Erhöhung der Giftschwelle und anderseits beim Eintritt der Vergiftung in einer verkürzten und unvollkommen ausgebildeten Form des V.T. zum Ausdruck kommt. Ein unerwartetes Ergebnis der Versuche ist, dafs in den Lösungen von hohem Kalkgehalt der begünstigende Einflufs der Temperatur auf die V-Wirkung in Wegfall kommt oder sich sogar in das Gegenteil verkehrt, d. h. dafs die V-Wirkung bei den niederen Temperaturen leichter nachweisbar und die Giftschwelle niedriger erscheint als bei hohen Temperaturen.

6. Kombinierte Wirkung von Veratrin und Kurare.

Köllicker, sowie Fick und Böhm haben die Wirkung des V. auf kurarisierte Muskeln geprüft und keinen wesentlichen Unterschied gegenüber (ungelähmten) frischen Muskeln nachweisen können. Das von mir geübte Verfahren gestattet den Gang des Versuchs umzukehren und auf einen bereits veratrinisierten Muskel nachträglich noch Kurare einwirken zu lassen. Hierbei zeigt sich unverkennbar, dafs durch Kurare die Wirkung des Veratrins verstärkt wird. Die bei schwacher Vergiftung zweigipflige Kurvenform geht nach Zusatz von Kurare leicht in die verschmolzene Form über, die dann allerdings ev. durch genügende Kühlung wieder in die zweigipflige Form zurückgeführt werden kann. Ferner werden die V.T. nach Zusatz von Kurare hoch und kurz, was ebenfalls der Wirkung einer erhöhten Giftdosis gleichzusetzen ist.

Aus später mitzuteilenden Versuchen glaube ich annehmen zu dürfen, dafs diese Erhöhung der Giftwirkung nicht auf das Kurarin zu beziehen ist, sondern wohl darauf, dafs die verwendete Kurarelösung schwach alkalisch war. —

Zusammenfassung und Erörterung der Ergebnisse.

Aus den mitgeteilten Versuchen folgt, dafs der isolierte Muskel zur Untersuchung der Wirkung des V. sehr wohl geeignet ist und aufserordentlich konstante Ergebnisse liefert, wenn nur für genügenden zeitlichen Abstand der ihn treffenden Reize und für ausreichende Sauerstoffzufuhr gesorgt ist. Das Verfahren zeichnet sich sogar durch den grofsen Vorteil aus, dafs die wirkenden Giftmengen genau angegeben werden können, und dafs es sehr leicht ist, schwache Vergiftung herbeizuführen, die sich für das Studium der Erscheinungen besonders lehrreich erweisen.

Als Giftschwelle bezeichne ich jene Giftmenge, welche gerade genügt, eine bestimmte Änderung der Muskeltätigkeit hervorzurufen, darin bestehend, dafs ein momentaner Reiz durch eine Zuckung beantwortet wird, nach deren vollständigem Ablauf ein untermaximaler, wenige Sekunden dauernder Tetanus einsetzt. Die Giftschwelle ist aber kein eindeutig bestimmbarer Wert, sondern im hohen Mafse von einer Anzahl von Bedingungen abhängig, wie: Reizstärke, Temperatur, Zahl und zeitliche Aufeinanderfolge der vorhergegangenen Reize, Zusammensetzung der den Muskel umgebenden Lösung, insbesondere ihr Kalkgehalt. Die Giftschwelle ist auch von der seit dem Giftzusatz verstrichenen Zeit und der Lebensfrische des Muskels abhängig.

Die vielseitige Abhängigkeit, in der die Giftwirkung steht, mufs natürlich mit der Angriffsweise des Giftes auf den Muskel im Zusammenhang stehen. In dieser Richtung läfst sich folgendes sagen: eine der Grundtatsachen ist, dafs der ruhende Muskel sich dem Gift gegenüber völlig indifferent verhält. Es bedarf eines Anstofses in Gestalt eines Reizes, damit die Erschei-

nungen der V.-Vergiftung sichtbar werden können. Die Erfahrung, dafs bei schwachen Vergiftungen die künstlich eingeleitete Zuckung abzulaufen pflegt, bevor der V. T. einsetzt, ist wohl so zu deuten, dafs infolge der Zuckung Stoffe entstehen, durch die der Muskel erst befähigt wird, mit dem vorhandenen V. zu reagieren. Die Reaktion äufsert sich in einer kurz dauernden Häufung fibrillärer Zuckungen, nach Art eines vorübergehenden chemischen Tetanus, was wiederum zu der Folgerung führt, dafs es die Oberfläche oder die Plasmahaut der Muskelfaser ist, in welcher die Reaktion zwischen Stoffwechselprodukt und V. stattfindet. Niedere Temperatur erschwert oder hemmt die Bildung des hypothetischen Reaktionsproduktes und läfst demnach den V. T. nur schwach oder gar nicht in Erscheinung treten, während mit der Reizstärke der Umsatz im Muskel wächst und dadurch die Bedingungen für die Bildung des Reaktionsproduktes günstiger werden.

Ist infolge niederer Temperatur, schwacher Vergiftung und schwacher Reizung die Bildung des zur Erregung des Muskels nötigen Reaktionsproduktes eine ungenügende, so kann durch eine Häufung von gleichen Reizen schliefslich eine Wirkung erzielt werden. Anderseits wird, wie namentlich aus den Versuchen von Fletcher hervorgeht, durch eine Folge von Reizen der Stoffwechsel des ausgeschnittenen Muskels leicht anormal durch Bildung von unvollständigen Oxydationsprodukten (Milchsäure), und werden hiedurch Bedingungen geschaffen, welche für das Auftreten der V.-Wirkung ungünstig sind. So ist zu verstehen, dafs innerhalb einer Reizreihe mit genügend kurzen Intervallen die V. T. früher oder später verschwinden, um nach einer Ruhepause, namentlich bei gleichzeitiger Sauerstoffzufuhr, wieder zu erscheinen. Das Gift ist also dauernd vorhanden, es kann aber seine Wirkungen nicht entfalten, weil der Muskel nicht mit ihm in Reaktion treten kann.

Endlich hat sich herausgestellt, dafs die Zusammensetzung der den Muskel umspülenden Lösung von sehr grofsem Einflufs auf den Erfolg einer V.-Vergiftung ist. Dies ist um so auffälliger, als ausschliefslich nicht schädigende Salzkonzentrationen

in Anwendung kamen, mit denen der Muskel sich in kurzer Zeit in osmotisches Gleichgewicht setzen konnte. Wurde der Muskel aus diesen Lösungen in N. R. übergeführt, so konnte sein abweichendes Verhalten gegen V. jederzeit wieder rückgängig gemacht werden. Aus den Versuchen Overtons geht hervor, dafs ein irgend merkliches Eindringen solcher Lösungen in den Muskel nicht stattfindet. Das veränderte Verhalten kann also nur durch einen Einflufs der Lösung auf die oberflächlichsten Schichten der Muskelfaser bedingt sein. Am klarsten läfst sich dieser Einflufs beim Kalk nachweisen, durch dessen Verminderung der Muskel in eine erhöhte Empfindlichkeit gegen das Gift gerät, während mit zunehmendem Kalkgehalt der Muskel unempfindlich wird, wie überhaupt gegen jede Störung seines Ruhezustandes so auch gegen das Gift, so dafs schliefslich die Schwelle auf das Vielfache des normalen Wertes hinaufgeht. Es sei hier auch auf die einschlägigen Beobachtungen von R. S. Lillie an furchenden Eizellen hingewiesen.

Über weitere, die vorgetragene Auffassung stützende Beobachtungen werde ich in einer zweiten demnächst folgenden Mitteilung berichten.

Literaturverzeichnis.

v. Bezold A. u. Hirt, Über die physiologischen Wirkungen des essigsauren Veratrins. Untersuchungen aus dem physiol. Laboratorium in Würzburg, herausg. von A. v. Bezold. 1867, H. 1 S. 75.

Buchanan Florence, The efficiency of the contraction of Veratrinised muscle. The journ. of Physiol. 1899—1900, vol. 25 p. 137.

Fahr G., Über die Wirkung des Kaliumchlorids auf den Kontraktionsakt des Muskels. Zeitschr. f. Biol. 1908, Bd. 50 S. 203.

Fick u. Böhm, Über die Wirkung des Veratrins auf die Muskelfaser. Verhandl. d. physiol.-med. Ges. zu Würzburg 1872, Bd. 3 S. 198.

Fletcher, The survival respiration of muscle. Journ. of Physiol. 1898. Bd. 23 S. 10.

Gad u. Heymans, Über den Einflufs der Temperatur auf die Leistungsfähigkeit der Muskelsubstanz. Archiv f. Physiol. 1890, Suppl.-Bd. S. 59.

v. Koellicker, Physiol. Untersuchungen über die Wirkungen einiger Gifte. Virchows Archiv Bd. 10 S. 257.

Lauder Brunton u. Cash, Influence of heat and cold upon muscles poisoned by veratria. Journ. of Physiol. 1883, v. 4 p. 1.

Lillie R. S., The Physiology of cell division. III. The action of calcium salts in preventing the initiation of cell division in unfertilized eggs through isotonic solutions of sodium salts. Americ. Journ. of Physiol. v. 27 p. 289.

Locke F. S., Die Wirkung der physiologischen Kochsalzlösung auf quergestreifte Muskeln. Archiv f. d. ges. Physiol. 1893, Bd. 54 S. 501.

Mostinsky B., Die Formgesetze der Veratrinkurve des Froschmuskels. Schmiedebergs Arch. 1904, Bd. 51 S. 310.

Müller Rob., Untersuchungen über die Muskelkontraktion. III. Über die Zuckungsreihe des mit Veratrin vergifteten Muskels. Arch. f. d. ges. Physiol. 1908, Bd. 125 S. 173.

Overton E., Studien über die Wirkung der Alkali- und Erdalkalisalze auf Skelettmuskeln und Nerven. Archiv f. d. ges. Physiol. Bd. 105 S. 176.

Ringer S., Further experiments regarding the influence of small quantities of lime, potassium and other salts on muscular tissue. Journ. of physiol. 1886, vol. 7 p. 291.

Lebenslauf.

Ich, Gottfried Lamm, bayerischer Staatsangehörigkeit, bin geboren am 3. Februar 1884 zu Westheim (bei Hammelburg) als Sohn des Volksschullehrers Georg Lamm in Margetshöchheim. Nach Besuch der Volksschule zu Westheim, der Lateinschule Hammelburg, der Gymnasien Münnerstadt und Aschaffenburg erwarb ich mir an letzterem das Reifezeugnis am 14. Juli 1905.

Im Oktober 1905 bezog ich die Universität zu Würzburg, an der ich meine sämtlichen Semester zubrachte. Der ärztlichen Staatsprüfung unterzog ich mich gleichfalls in Würzburg. Nach Beendigung des Examens am 23. Dezember 1910 trat ich als Medizinalpraktikant am physiologischen Institut Würzburg ein.

Vorstehende Dissertation habe ich unter Leitung des Herrn Prof. Dr. v. Frey verfafst.